

**1 Use of sulfonylguanidine derivatives, mostly new compounds, for treating e.g. pain and neurodegeneration, have affinity for the gabapentin binding site**

Inventor: CHIZH BORIS (DE); GERLACH MATTHIAS (DE); (+4)

Applicant: GRUENENTHAL GMBH (DE)

EC: C07C311/49; C07C311/64; (+12)

IPC: C07C311/49; C07C311/64; C07D213/40 (+22)

Publication info: **DE10048716** - 2002-04-18

---

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide



⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑯ **Offenlegungsschrift**  
⑯ **DE 100 48 716 A 1**

⑯ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**C 07 C 317/42**

**DE 100 48 716 A 1**

⑯ Aktenzeichen: 100 48 716.5  
⑯ Anmeldetag: 30. 9. 2000  
⑯ Offenlegungstag: 18. 4. 2002

⑯ Anmelder:  
Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE

⑯ Erfinder:  
Chizh, Boris, Dr., 52072 Aachen, DE; Gerlach, Matthias, Dr., 63636 Brachttal, DE; Haurand, Michael, Dr., 52078 Aachen, DE; Maul, Corinna, Dr., 52066 Aachen, DE; Pütz, Claudia Katharina, Dr., 52349 Düren, DE; Uragg, Heinz, Dr., 52223 Stolberg, DE

⑯ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:  
GB 5 65 566  
US 61 00 428  
Khim.-Farm. Zh., 1971, 5 (3), S.12-16;

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

⑯ **Sulfonylguanidine**

⑯ Die vorliegende Erfindung betrifft Sulfonylguanidine, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel, enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von Sulfonylguanidinen zur Herstellung von Arzneimitteln.

**DE 100 48 716 A 1**

## Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Sulfonylguanidine, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von Sulfonylguanidinen zur Herstellung von Arzneimitteln.

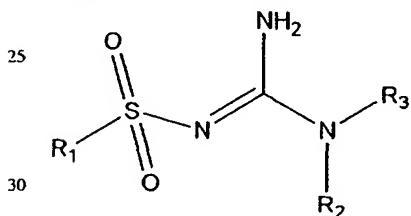
[0002] Das cyclische GABA Analog Gabapentin ist ein klinisch erprobtes Antiepileptikum. Gabapentin zeigt zudem weitere interessante, medizinische relevante Eigenschaften, insbesondere als Analgetikum. Interessant sind deshalb neue Strukturklassen, die Affinität zur Gabapentin-Bindungsstelle aufweisen. Es besteht bei den genannten Indikationen weiterer Bedarf an Substanzen, die in ihren Eigenschaften Übereinstimmungen mit Gabapentin zeigen, beispielsweise in der analgetischen Wirkung.

[0003] Die Behandlung chronischer und nichtchronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut wirksamen Schmerztherapien. Der dringende Handlungsbedarf für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist, dokumentiert sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

[0004] Klassische Opioide wie Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen z. B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation und Toleranzentwicklung limitiert. Außerdem sind sie bei neuropathischen oder inzidentiellen Schmerzen, unter denen insbesondere Tumopatienten leiden, weniger wirksam.

[0005] Aufgabe der Erfindung war es daher, neue Strukturen, die Affinität zur Gabapentin-Bindungsstelle und/oder entsprechende physiologische Wirksamkeiten, beispielsweise in Hinblick auf Analgesie, aufzuzeigen, aufzufinden.

[0006] Gegenstand der Erfindung sind daher Sulfonylguanidine der allgemeinen Formel I,



I

35 worin

R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus C<sub>1-10</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl oder bicyclischen Alkylen, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-9</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert oder einsch oder mehrfach substituiert;

40 R<sup>2</sup> ausgewählt ist aus C<sub>1-10</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-9</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einsch oder mehrfach substituiert; oder

45 NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

mit R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C<sub>1-18</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-9</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einsch oder mehrfach substituiert; oder

50 SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>

mit R<sup>6</sup> ausgewählt aus C<sub>1-18</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einsch oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-9</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einsch oder mehrfach substituiert;

55 oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen: -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-bilden mit R<sup>7</sup> ausgewählt aus C<sub>1-18</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einsch oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-9</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einsch oder mehrfach substituiert;

60 R<sup>3</sup> ausgewählt ist aus C<sub>1-10</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einsch oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-9</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einsch oder mehrfach substituiert;

65 R<sup>2</sup> ausgewählt ist aus C<sub>1-10</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einsch oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-9</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einsch oder mehrfach substituiert;

oder

 $R^2$  und  $R^3$  zusammen- $CH_2(CH_2)_nCH_2$ ,  $n = 2, 3$ - $CH_2CH_2OCH_2CH_2$  oder- $CH_2CH_2N(R^8)CH_2CH_2$  bilden

mit  $R^8$  ausgewählt aus  $C_{1-18}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3-C_8$ -Cycloalkyl oder bicyclischen Alkylen, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes  $C_{1-3}$ -Alkyl gebundenem Aryl,  $C_{3-9}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

[0007] Die erfindungsgemäßen Substanzen binden an die Gabapentin-Bindungsstelle und zeigen eine ausgeprägte analgetische Wirkung.

[0008] Im Sinne dieser Erfindung versteht man unter Alkyl- bzw. Cycloalkyl-Resten gesättigte und ungesättigte, verzweigte, unverzweigte und cyclische Kohlenwasserstoffe, die auch mindestens einfach substituiert sein können. In Bezug auf Cycloalkyl umfaßt der Begriff auch Cycloalkyle, in denen ein oder 2 Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom, S, N oder O ersetzt sind. Das gilt auch für Bicyklische Alkylen im Sinne von Campher. Vorzugsweise sind die Alkyl- bzw. Cycloalkyl-Reste Methyl, Ethyl, Vinyl (Ethenyl), Propyl, Allyl (2-Propenyl), 1-Propinyl, Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, Cyclopropyl, 2-Methylcyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl,  $CH_2F_2$ ,  $CF_3$  oder  $CH_2OH$ .

[0009] Dabei versteht man im Zusammenhang mit Alkyl und Cycloalkyl unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I,  $NH_2$ , SH oder OH, wobei unter "mehrfach substituiert" Resten Reste zu verstehen ist, daß die Substitution sowohl an verschiedenen als auch an gleichen Atomen mehrfach mit den gleichen oder verschiedenen Substituenten erfolgt, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von  $CF_3$  oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von - $CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$ . Besonders bevorzugte Substituenten sind hier F, Cl und Hydroxy.

[0010] Unter einem Aryl-Rest werden Phenyl- oder Naphthyl-Reste verstanden, die auch mindestens einfach substituiert sein können. Die Phenylreste können auch mit weiteren Ringen kondensiert sein.

[0011] Unter einem Heteroaryl-Rest werden 5- oder 6gliedrige ungesättigte, gegebenenfalls mit einem ankondensierten Arylsystem versehene, heterocyclische Verbindungen verstanden, die ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe von Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel enthalten und auch einfach oder mehrfach substituiert sein können. Beispieldhaft seien aus der Gruppe der Heteroaryle Furan, Benzofuran, Thiophen, Benzothiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin und Chinazolin aufgeführt.

[0012] Dabei versteht man im Zusammenhang mit Aryl und Heteroaryl unter substituiert die Substitution des Aryls oder Heteroaryls mit  $OR^{22}$ , einem Halogen, vorzugsweise F und/oder Cl, einem  $CF_3$ , einem CN, einem  $NO_2$ , einem  $NR^{23}R^{24}$ , einem  $C_{1-6}$ -Alkyl (gesättigt), einem  $C_{1-6}$ -Alkoxy, einem  $C_{3-8}$ -Cycloalkoxy, einem  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl oder einem  $C_{2-6}$ -Alkylen.

[0013] Dabei steht der Rest  $R^{22}$  für H, einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, vorzugsweise einen  $C_{1-6}$ -Alkyl-, einen unsubstituierten Aryl-, einen unsubstituierten Heteroaryl- oder für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen unsubstituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, die Reste  $R^{23}$  und  $R^{24}$ , gleich oder verschieden, für H, einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, vorzugsweise einen  $C_{1-6}$ -Alkyl-, einen unsubstituierten Aryl-, einen unsubstituierten Heteroaryl- oder einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen unsubstituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeuten, oder die Reste  $R^{23}$  und  $R^{24}$  bedeuten zusammen  $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ,  $CH_2CH_2NR^{25}CH_2CH_2$  oder  $(CH_2)_3-6$ , und der Rest  $R^{25}$  steht für H, einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, vorzugsweise einen  $C_{1-6}$ -Alkyl-, einen unsubstituierten Aryl-, einen unsubstituierten Heteroaryl- oder für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen unsubstituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest.

[0014] Unter dem Begriff des mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid. Beispiele für physiologisch verträgliche Säuren sind:

Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernstein-  
säure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, 1,1-Dioxo-1,2-dihydro- $\lambda^6$ -  
benzo[d]isothiazol-3-on (Saccharinsäure), Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure,  
2-, 3- oder 4-Aminobenzoësäure, 2,4,6-Trimethyl-benzoësäure,  $\alpha$ -Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippuräsäure und/oder Asparaginsäure.

[0015] In einer Ausführungsform der Erfindung ist bei den erfindungsgemäßen Sulfonylguanidinen gemäß Formel I  $R^1$  ausgewählt aus  $C_{1-10}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_3-C_8$ -Cycloalkyl oder bicyclischen Alkylen, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

[0016] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist bei den erfindungsgemäßen Sulfonylguanidinen gemäß Formel I

$R^3$  ausgewählt aus  $C_{1-10}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

$C_3-C_8$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes  $C_{1-3}$ -Alkyl

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

# DE 100 48 716 A 1

gebundenem Aryl, C<sub>3-9</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; während R<sup>2</sup> ausgewählt ist aus H oder CH<sub>3</sub>

oder

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen

5 CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>; n = 2, 3

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> oder

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> bilden.

[0017] In einer Ausführungsform der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Sulfonylguanidine ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

10

- N-[Amino-[pyridin-2-ylmethyl]-amino]-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (1)
- N-[Amino-(benzylamino-methylen)]-4-methylbenzolsulfonamid (2)
- N-(Amino-morpholin-4-yl-methylen)-4-methylbenzolsulfonamid (3)
- N-(Amino-cyclohexylamino-methylen)-4-methylbenzolsulfonamid (4)
- 15 - N-(Amino-phenylamino-methylen)-4-methylbenzolsulfonamid (5)
- N-[(Amino-4-methoxybenzylamino)methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (6)
- N-(Amino-(naphthalin-2-ylamino)methylen)-4-methylbenzolsulfonamid (7)
- N-[Amino-(4-methyl-piperazin-1-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (8)
- N-[Amino-(N'-pyridin-2-yl-hydrazino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (9)
- 20 - N-[Amino-propylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (10)
- N-(Amino-butylamino-methylen)-4-methylbenzolsulfonamid (11)
- N-[Amino-butylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (12)
- N-[Amino-butylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (13)
- N-[Amino-phenethylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (14)
- 25 - N-[Amino-sec-butylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (15)
- N-[Amino-(N'-tosyl-2-yl-hydrazino)-4-methylbenzolsulfonamid (16)
- N-[Amino-(2H-pyrazol-3-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (17)
- N-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-4-methylbenzolsulfonamid (18)
- N-[Amino-(naphthalin-1-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (19)
- 30 - N-[Amino-(morpholin-4-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (20)
- N-[Amino-[pyridin-2-ylmethyl]-amino]-4-methylbenzolsulfonamid (21)
- N-[Amino-[pyridin-4-ylmethyl]-amino]-4-methylbenzolsulfonamid (22)
- N-[Amino-[pyridin-3-ylmethyl]-amino]-4-methylbenzolsulfonamid (23)
- N-[Amino-[pyridin-3-ylamino]-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (24)
- 35 - N-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-4-chlorbenzolsulfonamid (25)
- N-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-benzolsulfonamid (26)
- N-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-2-nitrobenzolsulfonamid (27)
- N-[Amino-(morpholin-4-ylamino)-methylen]-4-chlorbenzolsulfonamid (28)
- N-[Amino-(morpholin-4-ylamino)-methylen]-benzolsulfonamid (29)
- 40 - Naphthalin-1-sulfonsäureamino-(morpholin-4-ylamino)-methylenamid (30)

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

45

[0018] Die erfindungsgemäßen Substanzen sind toxisch unbedenklich, so daß sie sich als pharmazeutischer Wirkstoff in Arzneimitteln eignen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel enthaltend wenigstens ein erfindungsgemäße Sulfonylguanidin, sowie gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

50

[0019] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten neben mindestens einem erfindungsgemäßen Sulfonylguanidin gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe, so auch auch Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Ver-

dünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel und können als flüssige Arzneiformen in Form von Injektionslösungen,

Tropfen oder Säfte, als halbfeste Arzneiformen in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflaster oder Aerosolen verabreicht werden. Die Auswahl der Hilfsstoffe etc. sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, peroral, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rektal oder örtlich, zum Beispiel auf die Haut, die Schleimhäute oder in die Augen, appliziert werden soll.

55

Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trocken Zubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße Sulfonylguanidine in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete percutane Applikationszubereitungen. Oral oder percutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Sulfonylguanidine verzögert freisetzen. Prinzipiell können den erfindungsgemäßen Arzneimitteln andere dem Fachmann bekannte weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

60

[0020] Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,005 bis 1000 mg/kg, bevorzugt 0,05 bis 5 mg/kg wenigstens eines erfindungsgemäßen Sulfonylguanidins appliziert.

65

[0021] In einer bevorzugten Form des Arzneimittel liegt ein enthaltenes erfindungsgemäße Sulfonylguanidin als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vor.

[0022] Gabapentin ist ein bekanntes Antiepileptikum mit antikonvulsiver Wirkung. Neben dieser wird Gabapentin von

auch in verschiedenen anderen Indikation eingesetzt, unter anderem von behandelnden Ärzten bei Migräne und bipolaren Störungen sowie Hitzewallungen (z. B. in der Postmenopause) verschrieben (M. Schroe, Modern Drug Discovery, September 2000, S. 11). Andere Indikationen, in denen Gabapentin ein therapeutisches Potential zeigt, wurden während der Humanstudien und im klinischen Gebrauch identifiziert (J. S. Bryans, D. J. Wustrow; "3-Substituted GABA Analogs with Central Nervous System Activity: A Review" in Med. Res. Rev. (1999), S. 149–177). In diesem Über-5  
sichtsartikel wird detailliert die Wirkung von Gabapentin aufgelistet. So ist Gabapentin wirksam in der Behandlung chronischer Schmerzen und Verhaltensstörungen. Insbesondere sind aufgeführt: Antikonvulsive und antiepileptische Wirkungen, der Einsatz gegen chronischen, neuropathischen Schmerz, insbesondere thermische Hyperalgesie, mechanische Allodynie, Kälte Allodynie. Weiter wirkt es gegen durch Nervenschädigungen ausgelöste Neuropathie, insbesondere eben neuropathischen Schmerz, wie auch inflammatorischen und postoperativen Schmerz erfolgreich. Gabapentin ist 10  
auch erfolgreich bei antipsychotischen Effekten insbesondere als Anxiolytikum. Weitere überprüfte Indikationen umfassen: Amyotropische Laterale Sklerose (ALS), Reflex Sympathetic Dystrophy (RSD), Spastische Lähmung, Restless Leg Syndrom, Behandlung von Symptomen und Schmerz aufgrund von Multipler Sklerose, erworbener Nystagmus, Behandlung der Symptome der Parkinsonschen Krankheit, der schmerzvollen diabetischen Neuropathie und psychiatrischer Störungen, z. B. bipolare Störungen, Stimmungsschwankungen, manisches Verhalten. Weiter erfolgreich war der Einsatz 15  
von Gabapentin bei erythromelalgischem Schmerz, postpoliomyelitalem Schmerz, trigeminaler Neuralgie und postherpetischer Neuralgie (Bryans und Wustrow (1999), a. a. O.). Allgemein bekannt und auch dem genannten Übersichtsartikel anhand der Beispiele zu entnehmen ist auch die allgemeine Wirksamkeit in neurodegenerativen Erkrankungen. Solche Neurodegenerativen Erkrankungen sind z. B. Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Morbus Parkinson und Epilepsie. Bekannt ist auch die Wirksamkeit von Gabapentin bei gastrointestinalem Schädigungen. 20  
10023] Alle erfundungsgemäßen Substanzen verdrängen Gabapentin von seiner – auch in der Wissenschaft bisher noch unbekannten – Bindungsstelle. Das impliziert aber, daß die erfundungsgemäßen Substanzen an der gleichen Bindungsstelle binden und über sie physiologische wirken werden, vermutlich mit dem gleichen Wirkungsprofil wie Gabapentin. Daß diese Annahme der gleichen Wirkung bei gleicher Bindungsstelle auch zutrifft, wird durch die analgetische Wirkung bewiesen. So verdrängen die erfundungsgemäßen Verbindungen nicht nur Gabapentin von seiner Bindungsstelle 25  
sondern wirken auch – wie Gabapentin – deutlich analgetisch. 25

[0024] Daher ist ein weiterer Gegenstand der Erfindung die Verwendung eines erfundungsgemäßen Sulfonylguanidins zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem, chronischem oder akutem Schmerz. 30

[0025] Die erfundungsgemäßen Substanzen sind auch zur Behandlung insbesondere mit neuropathischem Schmerz verbundener Symptome aber auch anderen verwandten Indikationen einsetzbar. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung eines erfundungsgemäßen Sulfonylguanidins zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Migräne, Hyperalgesie und Allodynie, insbesondere thermischer Hyperalgesie, mechanischer Hyperalgesie und Allodynie und Kälte Allodynie, oder von inflammatorischem oder postoperativem Schmerz. 35

[0026] Auch in anderen Indikationen sind die erfundungsgemäßen Verbindungen einsetzbar. Daher ist ein weiterer Gegenstand der Erfindung die Verwendung eines erfundungsgemäßen Sulfonylguanidins zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Epilepsie, Hitzewallungen, Beschwerden in der Postmenopause, Amyotropischer Lateraler Sklerose (ALS), Reflex Sympathetic Dystrophy (RSD), Spastischer Lähmung, Restless Leg Syndrom, erworbemem Nystagmus; psychiatrischen bzw. neuropathologischen Störungen, wie bipolaren Störungen, Anxiety, Panikattacken, Stimmungsschwankungen, manischem Verhalten, Depressionen, manisch-depressivem Verhalten; schmerzvoller diabetischer Neuropathie, Symptomen und Schmerzen aufgrund von Multipler Sklerose oder der Parkinsonschen Krankheit, neurodegenerativen Erkrankungen, wie Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Morbus Parkinson und Epilepsie; gastrointestinalem Schädigung; von erythromelalgischem oder postpoliomyelitalem Schmerz, trigeminaler oder postherpetischer Neuralgie; oder als Antikonvulsivum, Analgetikum oder Anxiolytikum. 40

[0027] Dabei kann es bevorzugt sein, wenn ein verwendetes Sulfonylguanidin gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, 45  
als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vorliegt. 45

[0028] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung eines nichthumanen Säugetieres oder Menschen, das oder der eine Behandlung medizinisch relevanter Symptome benötigt, durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis eines erfundungsgemäßen Sulfonylguanidins, oder eines erfundungsgemäßen Arzneimittels. Die Erfindung betrifft insbesondere entsprechende Verfahren zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem, chronischem oder akutem Schmerz; Migräne, Hyperalgesie und Allodynie, insbesondere thermischer Hyperalgesie, mechanischer Hyperalgesie und Allodynie und Kälte Allodynie, oder von inflammatorischem oder postoperativem Schmerz; Epilepsie, Hitzewallungen, Beschwerden in der Postmenopause, Amyotropischer Lateraler Sklerose (ALS), Reflex Sympathetic Dystrophy (RSD), Spastischer Lähmung, Restless Leg Syndrom, erworbemem Nystagmus; psychiatrischen bzw. neuropathologischen Störungen, wie bipolaren Störungen, Anxiety, Panikattacken, Stimmungsschwankungen, manischem Verhalten, Depressionen, manisch-depressivem Verhalten; schmerzvoller diabetischer Neuropathie, Symptomen und Schmerzen aufgrund von Multipler Sklerose oder der Parkinsonschen Krankheit, neurodegenerativen Erkrankungen, wie Alzheimer Disease, Huntington's Disease, Parkinson Disease und Epilepsie; von erythromelalgischem oder postpoliomyelitalem Schmerz, trigeminaler oder postherpetischer Neuralgie. 55

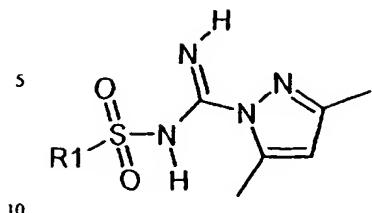
[0029] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines erfundungsgemäßen Sulfonylguanidins wie in der folgenden Beschreibung und Beispielen ausgeführt. 60

#### Synthesevorschrift

[0030] Die Synthese der erfundungsgemäßen Verbindungen erfolgt in der Weise, daß man Pyrazolsulfonsäureamide mit der allgemeinen Formel II, die nach literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (Larock 2. Ausgabe), mit verschiedenen primären oder sekundären Aminen in Gegenwart von Methansulfonsäure umsetzt. R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> haben dabei 65

# DE 100 48 716 A 1

die oben für Verbindungen der Formel I angegebene Bedeutung.



II

[0031] Vorzugsweise werden die Reaktionen in Acetonitril bei einer Bad-Temperatur von vorzugsweise 0°C bis 15 110°C, insbesondere bei einer Bad-Temperatur von 100°C bis 110°C durchgeführt.

[0032] Die Verbindungen der Formel I lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren, vorzugsweise Bromwasserstoffssäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure und insbesondere Salzsäure, in der an sich bekannten Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel, vorzugsweise Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton oder 2-Butanon oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel durchgeführt. Zur Herstellung der Hydrochloride eignet sich alternativ auch Trimethylsilan in wässriger Lösung.

## 25 Salzbildung

[0033] Die Verbindungen der Formel I lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffssäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, 1,1-Dioxo-1,2-dihydro-1*λ*<sup>6</sup>-benzo[d]isothiazol-3-on (Saccharinsäure), Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoësäure, 2,4,6-Trimethyl-benzoësäure,  $\alpha$ -Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure und/oder Asparaginsäure, in der sich bekannter Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton und/oder 2-Butanon oder auch Wasser durchgeführt. Zur Herstellung der Hydrochloride eignet sich darüber hinaus Trimethylchlorsilan in wässriger Lösung.

[0034] Im folgenden wird die Erfindung weiter durch Beispiele erläutert, ohne sie darauf zu beschränken.

## Beispiele

[0035] Die folgenden Beispiele zeigen erfundungsgemäße Verbindungen sowie deren Darstellung und mit diesen 40 durchgeführte Wirksamkeitsuntersuchungen.

[0036] Dabei gelten generell folgende Angaben:

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell bei den herkömmlichen Anbietern erworben (Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI etc. oder synthetisiert).

[0037] Die Analytik erfolgte über ESI-Massenspektrometrie oder HPLC.

[0038] Zur Charakterisierung wurde jeweils ein ESI-MS aufgenommen.

[0039] Die folgenden Beispiele zeigen Verbindungen, die in Substanzbibliotheken enthalten sein können sowie deren Darstellung und mit diesen durchgeführte Wirksamkeitsuntersuchungen.

[0040] Dabei gelten generell folgende Angaben:

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell bei den herkömmlichen Anbietern erworben 50 (Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI etc) oder synthetisiert.

[0041] Die Analytik erfolgte über ESI-Massenspektrometrie und/oder <sup>1</sup>H-NMR (Bsp. 1-21). Für die erfundungsgemäßen Beispiele 22-30 liegen nur massenspektroskopische Daten vor.

## 55 Beispiel 0

### Grundverfahren 1

[0042] Ein Rundbodenrörchen aus Glas (Durchmesser 16 mm, Länge 125 mm) mit Gewinde wurde manuell mit einem Rührer versehen und auf der Capper-Station (s. Blockbild) mit einem Schraubdeckel mit Septum verschlossen. Das Rörchen wurde von Roboter 1 in den auf 110°C temperierten Rührblock gestellt. Roboter 2 pipettierte nacheinander die folgenden Reagenzien hinzzu:

- 1) 0.5 ml einer Lösung, die Methansulfonsäure und die Pyrazolsulfonsäureamide jeweils 0,2 M enthält, in Acetonitril
- 65 2) 0.5 ml einer 1.0 M Amin-Lösung in Acetonitril

[0043] Das Reaktionsgemisch wurde bei 110°C in einem der Rührblöcke 45 Stunden lang gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung an der Filtrations-Station abfiltriert. Das Rörchen wurde dabei zweimal mit je 1.5 ml Dichlormethan

und 1.5 ml Wasser gespült.

[0044] Das Rack mit den Proben wurde manuell auf die Aufarbeitungsanlage gestellt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten geschüttelt. Zur Ausbildung der Phasengrenze wurde in der Zentrifuge kurz zentrifugiert. Die Phasengrenze wurde optisch detektiert und die organische Phase abpipettiert. Im nächsten Schritt wurde die wäßrige Phase erneut mit 1.5 ml Dichlormethan versetzt, geschüttelt, zentrifugiert und die organische Phase abpipettiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über 2,4 g MgSO<sub>4</sub> (granuliert) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in einer Vakuumzentrifuge entfernt. Jede Probe wurde mit ESI-MS und/oder NMR analysiert.

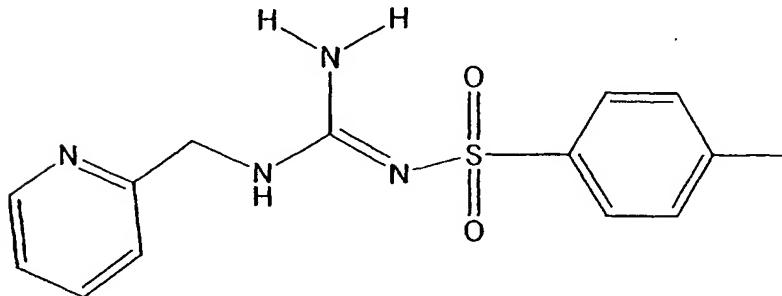
[0045] Durch die automatisierte Synthese ist eine Gleichbehandlung aller Proben sowie eine ausgesprochen konstante Reaktionsführung gewährleistet.

5

10

### Beispiel 1

N-[Amino-[pyridin-2-ylmethyl]-amino]-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (1)



15

20

25

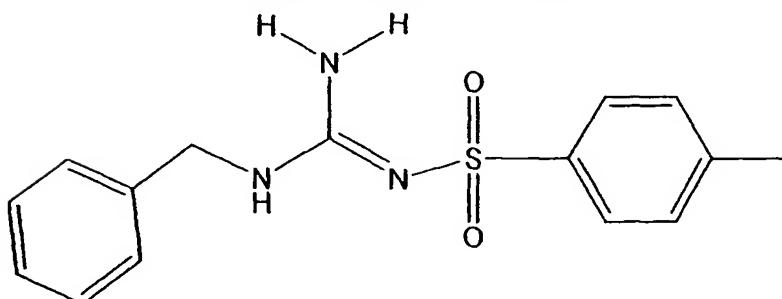
[0046] Beispiel 1 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfinsäure und 0.5 ml 2-Picolylamin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 304.37; gefundene Masse (M + H) 305.2; 609.0 (Dimer).

30

### Beispiel 2

N-[Amino-(benzylamino-methylen)]-4-methylbenzolsulfonamid (2)



35

40

45

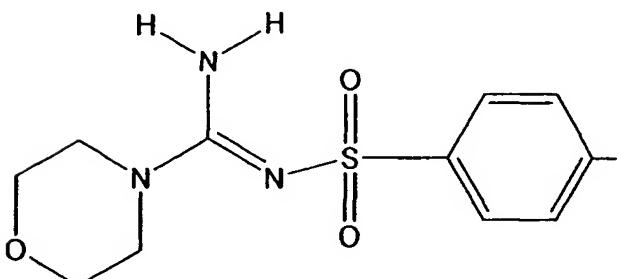
[0047] Beispiel 2 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfinsäure und 0.5 ml Benzylamin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 303.38; gefundene Masse (M + H) 304.4; 607.9 (Dimer).

50

### Beispiel 3

N-(Amino-morpholin-4yl-methylen)-4-methylbenzolsulfonamid (3)



55

60

65

[0048] Beispiel 3 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-

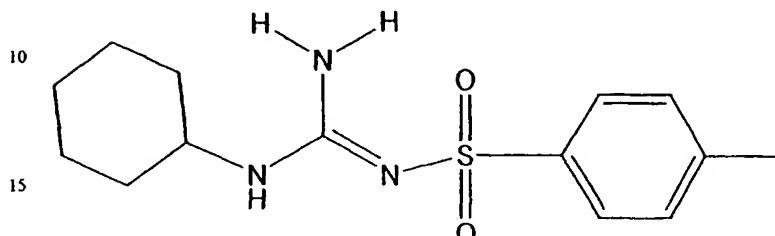
# DE 100 48 716 A 1

methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml Morpholin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.  
Berechnete Masse 283.35; gefundene Masse (M + H) 284.1.

5

## Beispiel 4

N-(Amino-cyclohexylaminomethylen)-4-methylbenzolsulfonamid (4)

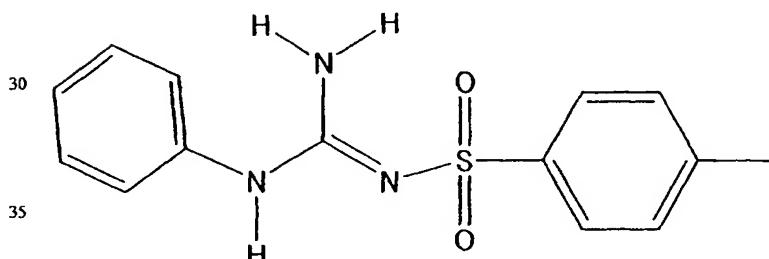


[0049] Beispiel 4 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml Cyclohexylamin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.  
Berechnete Masse 295.40; gefundene Masse (M + H) 296.1; 591.5 (Dimer).

25

## Beispiel 5

N-(Amino-phenylaminomethylen)-4-methylbenzolsulfonamid (5)

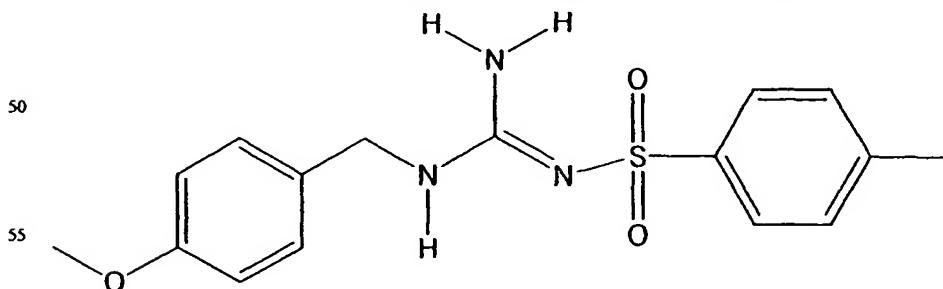


[0050] Beispiel 5 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml Anilin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.  
Berechnete Masse 289.35; gefundene Masse (M + H) 290.2; 579.0 (Dimer).

45

## Beispiel 6

N-[(Amino-4-methoxybenzylamino)methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (6)



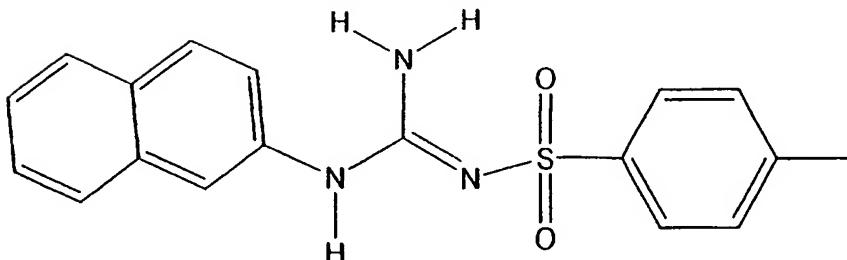
[0051] Beispiel 6 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml 4-Methoxybenzylamin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.  
Berechnete Masse 333.41; gefundene Masse (M + H) 334.2; 667.0 (Dimer).

65

# DE 100 48 716 A 1

## Beispiel 7

### N-[Amino-(naphthalin-2-ylamino)methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (7)



5

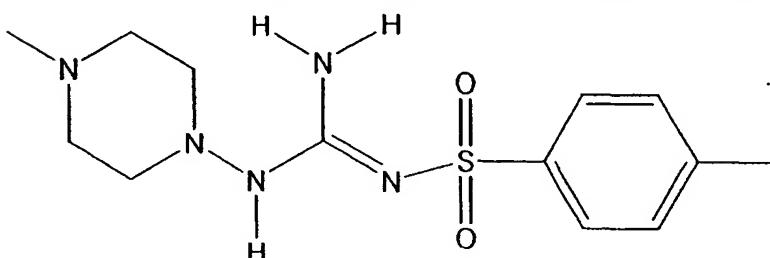
10

15

20

## Beispiel 8

### N-[Amino-(4-methyl-piperazin-1-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (8)



25

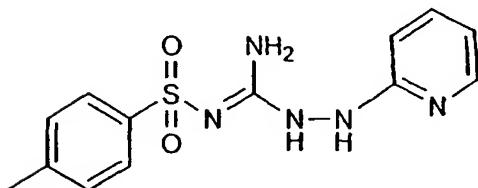
30

35

[0052] Beispiel 7 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml 2-Naphthylamin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.  
Berechnete Masse 339,41; gefundene Masse (M + H) 340.3; 679.1 (Dimer).

## Beispiel 9

### N-[Amino-(N'-pyridin-2-yl-hydrazino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (9)



45

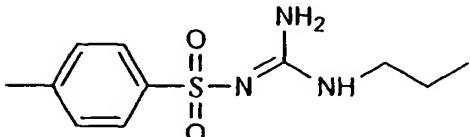
50

[0054] Beispiel 9 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml 2-Hydrazino-pyridin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.  
Berechnete Masse 305,36; gefundene Masse (M + H) 306.1; 621.6 (Dimer).

55

## Beispiel 10

### N-[Amino-propylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (10)



60

65

[0055] Beispiel 10 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml n-Pro-

# DE 100 48 716 A 1

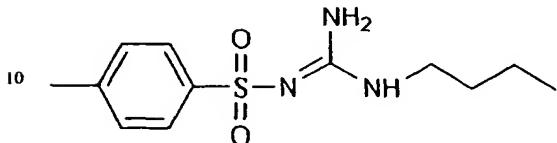
pylamin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.  
Berechnete Masse 255,34; gefundene Masse (M + H) 256.2; 511.0 (Dimer).

## Beispiel 11

5

N-(Amino-butylamino-methylen)-4-methylbenzolsulfonamid (11)

10



15

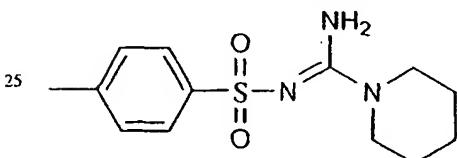
[0056] Beispiel 11 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml nButylamin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.  
Berechnete Masse 269,36; gefundene Masse (M + H) 270.3; 539.1 (Dimer).

## Beispiel 12

20

N-[Amino-butylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (12)

25



30

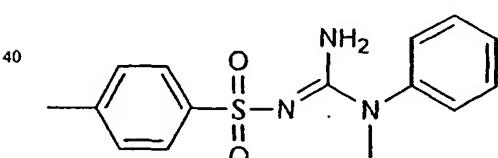
[0057] Beispiel 12 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml Pipridin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.  
Berechnete Masse 281,37; gefundene Masse (M + H) 282.2; 562.9 (Dimer).

35

## Beispiel 13

N-[Amino-butylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (13)

40



45

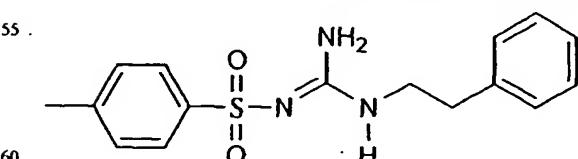
[0058] Beispiel 13 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml N-Methylanilin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.  
Berechnete Masse 303,38; gefundene Masse (M + H) 304.2.

50

## Beispiel 14

N-[Amino-phenethylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (14)

55



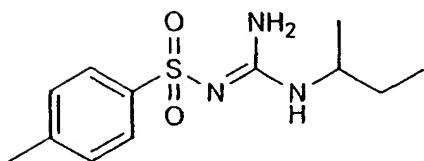
60

[0059] Beispiel 14 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml Phenethylamin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.  
Berechnete Masse 317,41; gefundene Masse (M + H) 318.3; 635.1 (Dimer).

# DE 100 48 716 A 1

## Beispiel 15

N-[Amino-sec-butylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (15)



5

10

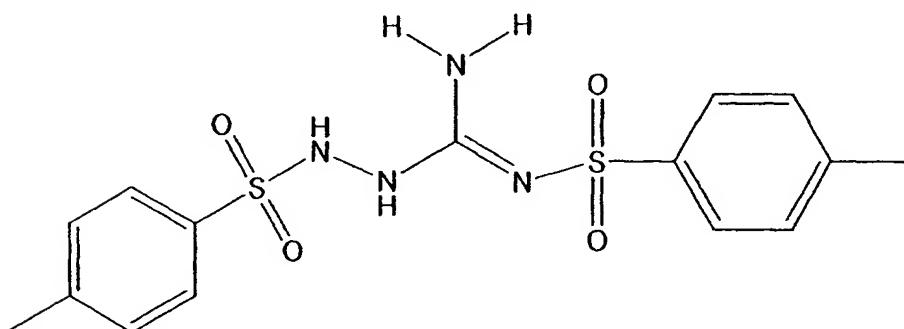
[0060] Beispiel 15 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml sButylamin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 269,36; gefundene Masse (M + H) 270.2; 539.1 (Dimer).

15

## Beispiel 16

N-[Amino-(N'-tosyl-2-yl-hydrazino)-4-methylbenzolsulfonamid (16)



20

25

30

[0061] Beispiel 16 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml Tosyl-

35

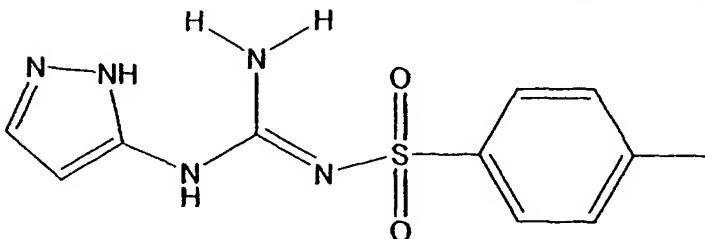
hydrazid-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 382,46; gefundene Masse (M + H) 383.2; 764.9 (Dimer).

35

## Beispiel 17

N-[Amino-(2H-pyrazol-3-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (17)



40

45

50

[0062] Beispiel 17 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml 2-Aminopyrazol-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

55

Berechnete Masse 279,32; gefundene Masse (M + H) 280.3; 559.0 (Dimer).

55

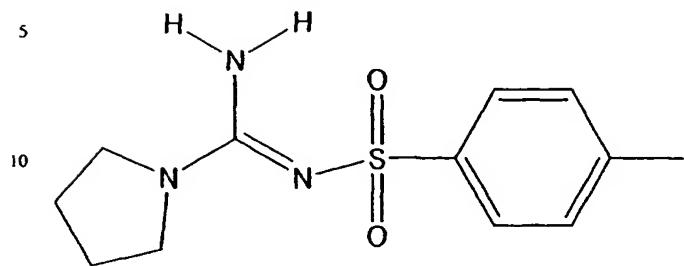
60

65

# DE 100 48 716 A 1

## Beispiel 18

N-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-4-methylbenzolsulfonamid (18)

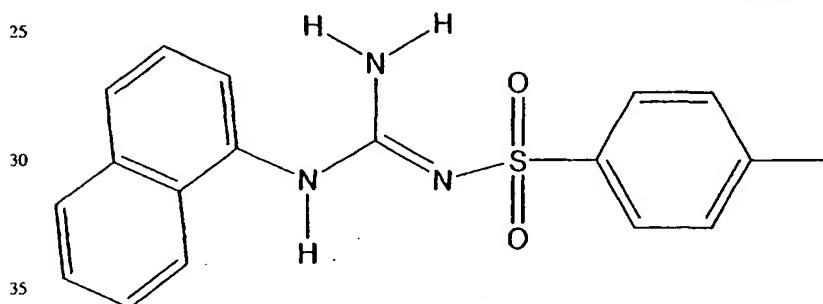


[0063] Beispiel 18 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml Pyrrolidin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.  
Berechnete Masse 267,35; gefundene Masse (M + H) 268.2; 534.9 (Dimer).

20

## Beispiel 19

N-[Amino-(naphthalin-1-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (19)

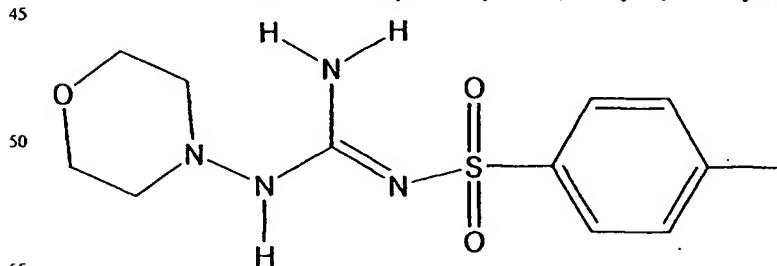


[0064] Beispiel 19 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml 1-Naphthylamin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.  
Berechnete Masse 339,41; gefundene Masse (M + H) 340.3; 679.1 (Dimer).

40

## Beispiel 20

N-[Amino-(morpholin-4-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (20)



[0065] Beispiel 20 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml N-Aminomorpholin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.  
Berechnete Masse 298,11; gefundene Masse (M + H) 299.3; 597.1 (Dimer).

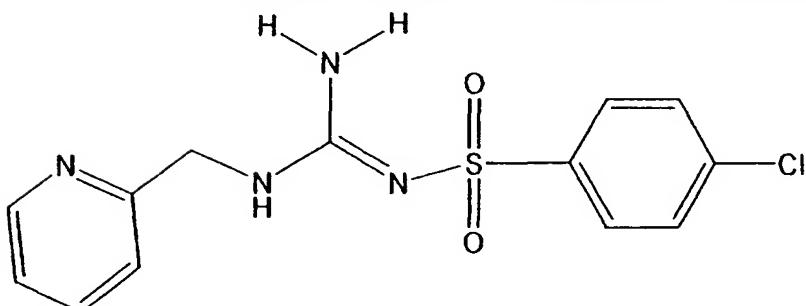
60

65

# DE 100 48 716 A 1

## Beispiel 21

N-{Amino-[pyridin-2ylmethyl]-amino]-methylen}-4-chlorbenzolsulfonamid (21)



5

10

15

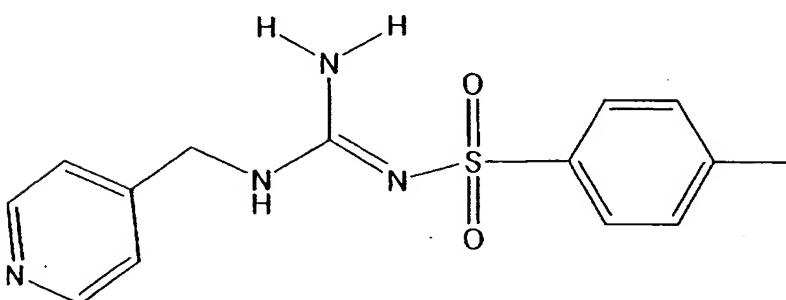
[0066] Beispiel 21 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-chlorbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml 2-Picolylamin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 327.79; gefundene Masse (M + H) 328.3; 655.6 (Dimer).

20

## Beispiel 22

N-{Amino-[pyridin-4ylmethyl]-amino]-methylen}-4-methylbenzolsulfonamid (22)



25

30

35

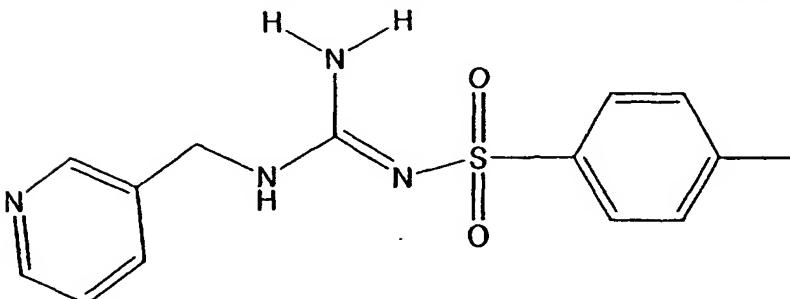
[0067] Beispiel 22 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-chlorbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml 4-Picolylamin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 304.37; gefundene Masse (M + H) 305.2; 609.1 (Dimer).

40

## Beispiel 23

N-{Amino-[pyridin-3ylmethyl]-amino]-methylen}-4-methylbenzolsulfonamid (23)



45

50

55

[0068] Beispiel 23 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-chlorbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml 3-Picolylamin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Berechnete Masse 304.37; gefundene Masse (M + H) 305.3; 609.2 (Dimer).

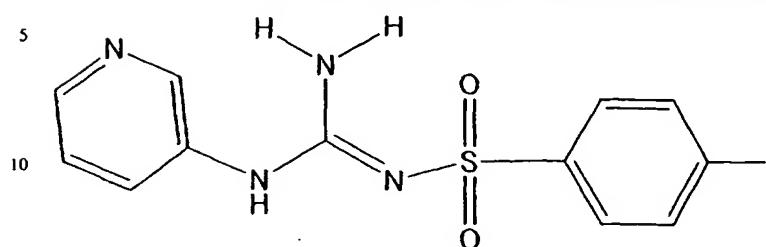
60

65

# DE 100 48 716 A 1

## Beispiel 24

N-[Amino-(pyridin-3-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (24)

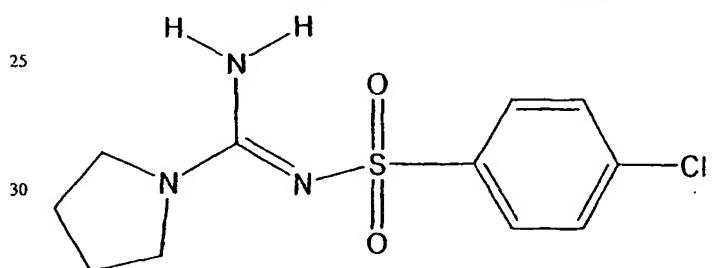


15 [0069] Beispiel 24 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-methylbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml 3-Aminopyridin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.  
Berechnete Masse 290,34; gefundene Masse (M + H) 291.1; 580.9 (Dimer).

20

## Beispiel 25

N-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-4-chlorbenzolsulfonamid (25)

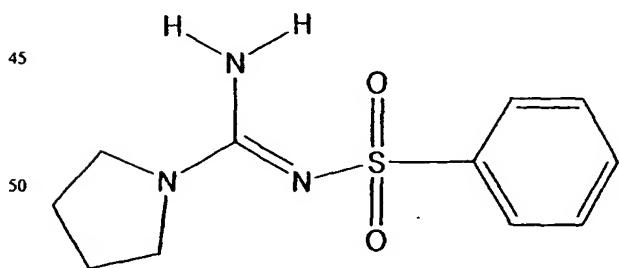


35 [0070] Beispiel 25 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-chlorbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml Pyrrolidin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.  
Berechnete Masse 287.77; gefundene Masse (M + H) 288.3; 574.8 (Dimer).

40

## Beispiel 26

N-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-benzolsulfonamid (26)



55 [0071] Beispiel 26 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-benzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml Pyrrolidin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.  
Berechnete Masse 253,32; gefundene Masse (M + H) 254.3; 506.9 (Dimer).

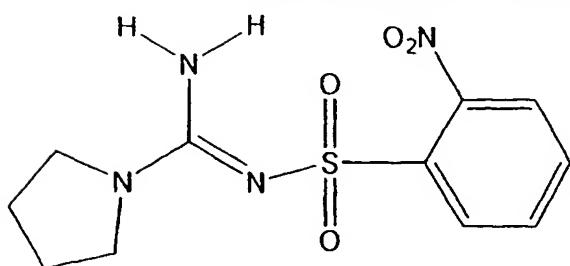
60

65

# DE 100 48 716 A 1

## Beispiel 27

N-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-2-nitrobenzolsulfonamid (27)



5

10

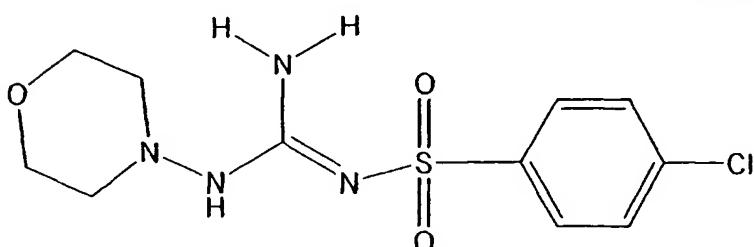
15

[0072] Beispiel 27 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-2-nitrobenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml Pyrrolidin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.  
Berechnete Masse 298.32; gefundene Masse (M + H) 299.3; 596.8 (Dimer).

20

## Beispiel 28

N-[Amino-(morpholin-4-ylamino)-methylen]-4-chlorbenzolsulfonamid (28)



25

30

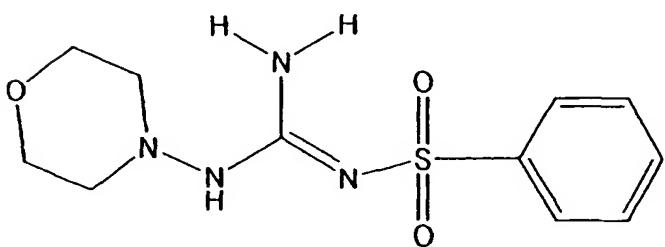
35

[0073] Beispiel 28 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-4-chlorbenzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, 0 Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml N-Aminomorpholin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.  
Berechnete Masse 318.78; gefundene Masse (M + H) 319.3; 637.0 (Dimer).

40

## Beispiel 29

N-[Amino-(morpholin-4-ylamino)-methylen]-benzolsulfonamid (29)



45

50

55

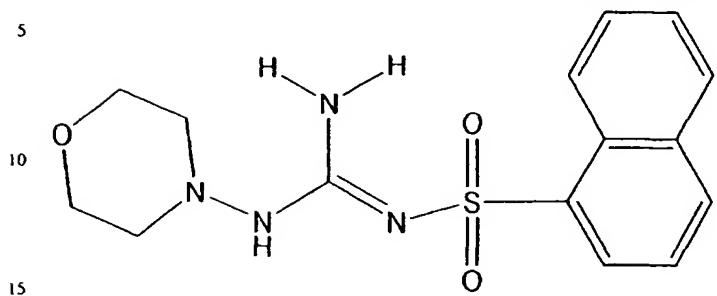
[0074] Beispiel 29 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-benzolsulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml N-Aminomorpholin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.  
Berechnete Masse 284.34; gefundene Masse (M + H) 285.3; 569.1 (Dimer).

60

65

## Beispiel 30

Naphthalin-1-sulfonsäureamino-(morpholin-4-ylamino)-methylenamid (30)



[0075] Beispiel 30 wurde gemäß der beigefügten Synthesevorschrift aus 0.5 ml N-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-imino-methyl]-naphthol-1-sulfonamid-Lösung (0.2 M, Acetonitril) mit 19 mg Methansulfonsäure und 0.5 ml N-Amino-morpholin-Lösung (1.0 M, Acetonitril) in einer Substanzbibliothek dargestellt.  
 20 Berechnete Masse 334,39; gefundene Masse (M + H) 335.3; 669.1 (Dimer).

## Pharmakologische Untersuchungen

[0076] Beim Bindungsassay wird Gabapentin benutzt, um die Bindung und Affinitäten der ausgewählten Verbindungen zu überprüfen. Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen wird über die Verdrängung von Gabapentin von seiner Bindungsstelle gemessen. Wenn die ausgewählten Verbindungen Gabapentin von seiner Bindungsstelle verdrängen können, so kann man erwarten, daß sie dem Gabapentin vergleichbare pharmakologische Eigenschaften entfalten z. B. als Agenz gegen Schmerz oder Epilepsie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen eine gute Hemmung/Verdrängung von Gabapentin in diesem Assay. Die untersuchten Verbindungen weisen daher in diesem biochemischen Assay eine Affinität zur bislang unbekannten Gabapentin-Bindungsstelle auf.  
 25  
 30

Bsp.	Inhibition [10 <sup>-5</sup> µM]	IC <sub>50</sub> [nM]
1	82%	421
2	69.7%	
21	75%	779

## In vivo Experimente nach Chung

[0077] In männlichen Sprague-Dawley-Ratten wurden an den linken L5/L6 Spinal-Nerven Spinal-Nerven-Ligaturen gemäß Kim und Chung (1992) angelegt. Zur selben Zeit wurden Spinal-Katheter gemäß Pogatzki et al.<sup>6</sup> (2000) implantiert. 4 bis 6 Tage nach der Operation wurde die taktile Schwellen-Basislinie (Rückzugs-Schwellenwithdrawal thresholds) an der ipsi- und contralateralen Hinterpfote durch ein elektronisches von Frey-Anesthesiometer (ITTC Life Science, USA) gemessen. Der korrekte Sitz der Spinal-Katheter wurde durch Lidocain-Gabe (10 µl, 2%) bestätigt, die in einer kurzfristigen Lähmung des bilateralen Hinterglieds resultierte. Nach dem Test und Messung der Basislinie wurden Gabapentin und erfindungsgemäßes Substanzen gegeben. Die taktilen Rückzugs-Schwellen (withdrawal thresholds) wurden 30 Minuten nach der Gabe gemessen. Die Ergebnisse sind als ED<sub>50</sub> bzw. % maximal possible effect (%MPE; % des maximal möglichen Effekts) auf der ipsilateralen Seite angegeben, in dem man die Basisline als 0% und die Rückzugs-Schwelle einer Kontroll-Gruppe als 100% MPE annimmt.  
 45  
 50  
 55

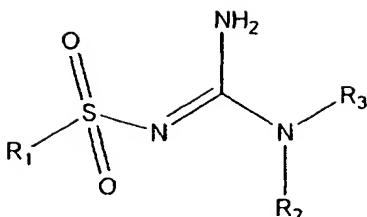
[0078] Die Substanz nach Beispiel 1 zeigte einen 50% Effekt bei 25 mg/kg, was in etwa dem ED<sub>50</sub> entspricht und Gabapentin zeigte einen ED<sub>50</sub> von 92,6 mg/kg. Beide Substanzen wirkten mindestens 30 h. Damit ist die Substanz nach Beispiel 1 Gabapentin in diesem Modell um den Faktor 4 überlegen.

## Literatur

Kim, S.H.; Chung, J.M. (1992) An experimental model for peripheral mononeuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. Pain 50, 355–363.  
 60 Pogatzki, E.M.; Zahn, P.K.; Brennan, T.J. (2000) Lumbar catheterization of the subarachnoid space with a 32-gauge polyurethane catheter in the rat. Eur. J. Pain 4, 111–113.

## Patentansprüche

65 1. Sulfonylguanidine der allgemeinen Formel I,



5

10

worin

R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus C<sub>1-10</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>-Cycloalkyl oder bicyclischen Alkylen, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

15

R<sup>2</sup> ausgewählt ist aus C<sub>1-10</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder

20

NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>

25

mit R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C<sub>1-18</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder

SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>

30

mit R<sup>6</sup> ausgewählt aus C<sub>1-18</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder

35

oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen: -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- bilden mit R<sup>7</sup> ausgewählt aus C<sub>1-18</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

40

R<sup>3</sup> ausgewählt ist aus C<sub>1-10</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder

45

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen

50

-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>- n = 2, 3-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- oder-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- bilden

55

mit R<sup>8</sup> ausgewählt aus C<sub>1-18</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>-Cycloalkyl oder bicyclischen Alkylen, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

60

2. Sulfonylguanidine gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus C<sub>1-10</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>-Cycloalkyl oder bicyclischen Alkylen, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

3. Sulfonylguanidine gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß:

65

R<sup>3</sup> ausgewählt ist aus C<sub>1-10</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über

# DE 100 48 716 A 1

gesättigtes oder ungesättigtes C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenem Aryl, C<sub>3-9</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; während R<sup>2</sup> ausgewählt ist aus H oder CH<sub>3</sub>, oder

5 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen  
CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>- n = 2, 3  
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> oder  
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- bilden.

10 4. Sulfonylguanidine gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie ausgewählt sind aus der folgenden Gruppe:

- N-[Amino-[pyridin-2-ylmethyl]-amino]-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (1)
- N-[Amino-(benzylamino-methylen)]-4-methylbenzolsulfonamid (2)
- N-(Amino-morpholin-4-yl-methylen)-4-methylbenzolsulfonamid (3)
- N-(Amino-cyclohexylaminomethylen)-4-methylbenzolsulfonamid (4)
- N-(Amino-phenylaminomethylen)-4-methylbenzolsulfonamid (5)
- N-[(Amino-4-methoxybenzylamino)methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (6)
- N-[Amino-(naphthalin-2-ylamino)methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (7)
- N-[Amino-(4-methyl-piperazin-1-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (8)
- N-[Amino-(N'-pyridin-2-yl-hydrazino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (9)
- N-[Amino-propylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (10)
- N-(Amino-butylamino-methylen)-4-methylbenzolsulfonamid (11)
- N-[Amino-butylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (12)
- N-[Amino-butylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (13)
- N-[Amino-phenethylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (14)
- N-[Amino-sec-butylamino-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (15)
- N-[Amino-N'-tosyl-2-yl-hydrazino]-4-methylbenzolsulfonamid (16)
- N-[Amino-(2H-pyrazol-3-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (17)
- N-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-4-methylbenzolsulfonamid (18)
- N-[Amino-(naphthalin-1-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (19)
- N-[Amino-(morpholin-4-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (20)
- N-(Amino-[pyridin-2-ylmethyl]-amino)-methylen]-4-chlorbenzolsulfonamid (21)
- N-[Amino-[pyridin-4-ylmethyl]-amino]-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (22)
- N-[Amino-[pyridin-3-ylmethyl]-amino]-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (23)
- N-[Amino-(pyridin-3-ylamino)-methylen]-4-methylbenzolsulfonamid (24)
- N-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-4-chlorbenzolsulfonamid (25)
- N-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-benzolsulfonamid (26)
- N-(Amino-pyrrolidin-1-yl-methylen)-2-nitrobenzolsulfonamid (27)
- N-[Amino-(morpholin-4-ylamino)-methylen]-4-chlorbenzolsulfonamid (28)
- N-[Amino-(morpholin-4-ylamino)-methylen]-benzolsulfonamid (29)
- Naphthalin-1-sulfonsäureamino-(morpholin-4-ylamino)-methylenamid (30)

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

5. Arzneimittel enthaltend wenigstens ein Sulfonylguanidin gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, sowie gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

45 6. Arzneimittel gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß ein enthaltenes Sulfonylguanidin gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vorliegt.

7. Verwendung eines Sulfonylguanidins gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels 50 zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz.

8. Verwendung eines Sulfonylguanidins gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Migräne, Hyperalgesie und Allodynie, insbesondere thermischer Hyperalgesie, mechanischer Hyperalgesie und Allodynie und Kälte Allodynie, oder von inflammatorischem oder postoperativem Schmerz.

9. Verwendung eines Sulfonylguanidins gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels 55 zur Behandlung von Epilepsie, Hitzewallungen, Beschwerden in der Postmenopause, Amyotropischer Lateraler Sklerose (ALS), Reflex Sympathetic Dystrophy (RSD), Spastischer Lähmung, Restless Leg Syndrom, erworbener Nystagmus; psychiatrischen bzw. neuropathologischen Störungen, wie bipolaren Störungen, Anxiety, Panikattacken, Stimmungsschwankungen, manischem Verhalten, Depressionen, manisch-depressivem Verhalten; schmerzvoller diabetischer Neuropathie, Symptomen und Schmerzen aufgrund von Multipler Sklerose oder der Parkinsonschen Krankheit, neurodegenerativen Erkrankungen, wie Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Morbus Parkinson und Epilepsie; gastrointestinaler Schädigung; von erythromelalgischem oder postpoliomyelitischem Schmerz, trigeminaler oder postherpetischer Neuralgie; oder als Antikonvulsivum, Analgetikum oder Anxiolyikum.

60 10. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 7-9, dadurch gekennzeichnet, daß ein verwendetes Sulfonylguanidin gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vorliegt.